

DÉBORA LEE SMITH

**INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA EM PACIENTES
COM FIBRILAÇÃO ATRIAL ISOLADA PAROXÍSTICA OU
PERSISTENTE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

**Orientador:
Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha**

**Co-orientadora:
Dr.^a Maria Zildany Pinheiro Távora**

CURITIBA

2006

Dedico esta dissertação:

*A **Deus**, que tudo provê e tudo
realiza; e sem o qual nada em
minha vida se torna possível*

*A meu marido **Sérgio**, minha luz e
minha canção, minha poesia e
meu amor eterno.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha**, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo grande apoio, suporte e incentivo à pesquisa.

Agradeço profundamente à minha co-orientadora, **Dr.^a Maria Zildany P. Távora**, de quem nasceu a idéia deste trabalho e a qual conduziu exemplarmente cada etapa do estudo, com muita paciência, competência, profissionalismo e acima de tudo muita amizade.

Ao **Dr. Niraj Mehta**, amigo pessoal e grande incentivador de todas as minhas pesquisas.

Ao **Dr. Luiz Henrique P. Furlan**, colega da pós-graduação, pelo coleguismo, paciência e amizade, e muito contribuiu para a realização dos exames nos indivíduos controle

Aos funcionários do laboratório de Teste de Inclinação, **Lucília e Dorival**, que com paciência e dedicação nos auxiliaram na realização dos exames.

A todos da **Clínica Cendicardio**, onde foram realizados alguns exames, que nos permitiram e auxiliaram nos detalhes deste estudo.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste trabalho, contribuindo para a sua conclusão.

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| LISTA DE TABELAS | vi |
| LISTA DE FIGURAS | vii |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | viii |
| RESUMO..... | ix |
| ABSTRACT..... | x |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 OBJETIVOS | 3 |
| 1.1.1 Objetivo Geral | 3 |
| 1.1.2 Objetivo Específico | 3 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 4 |
| 2.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL..... | 4 |
| 2.2 TESTE DE INCLINAÇÃO | 6 |
| 2.2.1 Definição da Resposta Positiva ao Teste de Inclinação | 7 |
| 2.2.2 Classificação VASIS para Resposta Vasovagal | 7 |
| 2.2.3 Classificação VASIS Modificada para Resposta Vasovagal | 9 |
| 2.3 FIBRILAÇÃO ATRIAL E TÔNUS AUTONÔMICO..... | 11 |
| 3 PACIENTES E MÉTODO | 13 |
| 3.1 MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO | 13 |
| 3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO | 13 |
| 3.2.1 Critérios de Inclusão | 13 |
| 3.2.2 Critérios de Exclusão | 14 |
| 3.3 COLETA DE DADOS..... | 14 |
| 3.3.1 Avaliação Clínica | 15 |
| 3.3.2 Metodologia do Teste de Inclinação..... | 15 |
| 3.3.3 Definição da Resposta Positiva ao Teste de Inclinação Empregada neste Estudo..... | 18 |
| 3.4 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS | 18 |
| 4 RESULTADOS | 20 |
| 4.1 PERÍODO DE ESTUDO E AMOSTRA..... | 20 |

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.1 | Tamanho da Amostra do Estudo..... | 20 |
| 4.1.2 | Tamanho da Amostra do Grupo Controle..... | 20 |
| 4.2 | ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO..... | 20 |
| 4.2.1 | População do Grupo de Estudo | 20 |
| 4.2.2 | Resultados do Ecocardiograma | 21 |
| 4.2.3 | População do Grupo Controle..... | 22 |
| 4.2.4 | Comparação dos Aspectos Clínicos..... | 23 |
| 4.3 | RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO | 23 |
| 4.3.1 | Grupo de Estudo..... | 23 |
| 4.3.2 | Grupo Controle | 30 |
| 5 | DISCUSSÃO | 32 |
| 6 | CONCLUSÕES | 35 |
| | REFERÊNCIAS | 36 |
| | APÊNDICE 1 - DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO, DE ACORDO COM OS | |
| | RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO | 41 |
| | APÊNDICE 2 - DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO CONTROLE DE ACORDO COM OS | |
| | RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO | 42 |
| | ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 44 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES E INDIVÍDUOS CONTROLES..... | 21 |
| 2 | CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PAROXÍSTICA..... | 22 |
| 3 | RESULTADOS DA POPULAÇÃO, SEGUNDO O SEXO E A IDADE..... | 23 |
| 4 | RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO, SEGUNDO O TIPO DE RESPOSTA DURANTE A FASE BASAL..... | 23 |
| 5 | CARACTERÍSTICAS DA QUEDA DA PA NOS PACIENTES DO GRUPO 1 COM RESPOSTA ALTERADA DURANTE A FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO (TI) | 24 |
| 6 | RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO, SEGUNDO O TIPO DE RESPOSTA DURANTE A FASE DA NITROGLICERINA..... | 24 |
| 7 | CARACTERÍSTICAS DA QUEDA DA PA NOS PACIENTES DO GRUPO 1 APÓS SENSIBILIZAÇÃO COM NITROGLICERINA (NTG) DURANTE TESTE DE INCLINAÇÃO (TI) | 25 |
| 8 | CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA POSITIVA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO (TI) NO GRUPO CONTROLE | 30 |
| 9 | CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA AO TESTE DE INCLINAÇÃO APÓS NITROGLICERINA NO GRUPO CONTROLE | 30 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | ESQUEMA DAS ETAPAS DO TESTE DE INCLINAÇÃO | 17 |
| 2 | RESPOSTA DISAUTONÔMICA CULMINANDO COM RESPOSTA VASOVAGAL DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1 | 26 |
| 3 | RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO MISTA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1 | 27 |
| 4 | RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO VASODEPRESSORA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1 | 28 |
| 5 | RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO CARDIOINIBITÓRIA AO TESTE DE INCLINAÇÃO APÓS SENSIBILIZAÇÃO COM NITROGLICERINA EM PACIENTE DO GRUPO 1..... | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------|------------------------------------------------|
| AE | - Átrio Esquerdo |
| AVE | - Acidente Vascular Encefálico |
| CI | - Cardioinibitória |
| ECG | - Eletrocardiograma |
| FA | - Fibrilação Atrial |
| FC | - Frequência Cardíaca |
| FE | - Fração de Ejeção |
| HC | - Hospital de Clínicas |
| HPP | - Hipotensão Postural Progressiva |
| mcg | - microgramas |
| min | - minutos |
| NTG | - Nitroglicerina |
| PA | - Pressão Arterial |
| PAS | - Pressão Arterial Sistólica |
| PAD | - Pressão Arterial Diastólica |
| PP | - Parede Posterior |
| PVM | - Prolapso da Valva Mitral |
| STOP | - Síndrome da taquicardia ortostática postural |
| TI | -Teste de Inclinação |
| UFPR | - Universidade Federal do Paraná |
| VD | - Vasodepressora |
| VE | - Ventrículo Esquerdo |

RESUMO

Introdução: O sistema nervoso autônomo parece estar envolvido num largo espectro de distúrbios que resultam em algum grau de intolerância ortostática, e também nos mecanismos da fibrilação atrial isolada. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi investigar a presença de intolerância ortostática por meio do teste de inclinação (tilt test), basal e sensibilizado com nitroglicerina, em pacientes com fibrilação atrial isolada paroxística ou persistente. **Pacientes e método:** Este estudo incluiu 24 pacientes, sendo 11 mulheres, com idade variando de 39 a 74 anos (média de 59,37 anos), com fibrilação atrial isolada, paroxística ou persistente, documentada. O teste de inclinação foi realizado com inclinação de 70 graus durante 45 minutos e sensibilizado com nitroglicerina sublingual (400mcg) por mais 15 minutos, caso a fase basal resultasse negativa. Os pacientes foram comparados com um grupo controle de 20 indivíduos assintomáticos, sendo 10 mulheres, com idade variando de 38 a 81 anos (média de 57,45 anos). **Resultados:** No grupo de pacientes, 16 (66,6%) apresentaram resposta anormal na fase basal: 11 pacientes (45,8%) apresentaram resposta vasovagal e 5 pacientes (20,8%) apresentaram hipotensão postural progressiva assintomática. Treze pacientes que não apresentaram resposta vasovagal na fase basal (8 deles com fase basal negativa e os 5 com hipotensão postural progressiva assintomática) receberam nitroglicerina sublingual. Após sensibilização, todos os pacientes apresentaram resposta vasovagal. No grupo controle, 3 pacientes apresentaram resposta vasovagal na fase basal. Dos 17 pacientes que receberam nitroglicerina, 5 apresentaram resposta vasovagal, revelando sensibilidade e especificidade, basal e sensibilizada, respectivamente, de 66,7% e 85%, e de 100% e 60%. **Conclusões:** 1. Neste estudo, todos os pacientes com fibrilação atrial isolada paroxística ou persistente apresentaram resposta vasovagal ao teste de inclinação (basal ou sensibilizado); 2. A intolerância ortostática subclínica pode ser um fator contribuinte para a fibrilação atrial isolada, paroxística ou persistente.

Palavras-chave: fibrilação atrial paroxística; intolerância ortostática; teste de inclinação.

ABSTRACT

Background: The autonomic nervous system seems to be involved in the large spectrum of orthostatic intolerance disturbances and in the mechanisms of lone atrial fibrillation (AF).

Purpose: The aim of this study was to investigate orthostatic intolerance by means of head-up tilt (HUT) (basal and challenged with nitroglycerin) in patients with lone AF.

Patients and

method: This study included 24 patients, 11 women, with age from 39 to 74 years (mean 59,37), with documented lone AF, paroxysmal or persistent. The HUT was performed with 70° tilt angle for 45 minutes and challenged with sublingual nitroglycerin (400 mcg) for further 15 minutes, if the passive phase resulted negative. The patients group was compared with a control group of 20 asymptomatic individuals, 10 women, with age from 38 to 81 years (mean 57,45). **Results:** In the patients group, 16 (66,6%) had an abnormal response in the passive phase: 11 patients (45,8%) had vasovagal response and 5 (20,8%) had asymptomatic progressive hypotension. Thirteen patients that had no vasovagal response in basal phase (8 negatives and 5 with asymptomatic progressive hypotension) received nitroglycerin. After sensibilization, all patients showed vasovagal response. In the control group, three patients showed vasovagal response in basal phase. From 17 patients that received nitroglycerin, 5 presented vasovagal reaction with sensibility and specificity, basal and challenged, respectively, of 66,7% and 85%, and 100% and 60%. **Conclusions:** 1. In this study, all patients with lone atrial fibrillation, paroxysmal or persistent, showed vasovagal response to HUT (basal or challenged); 2. Underlying orthostatic intolerance may be a contributing factor to lone atrial fibrillation.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation; orthostatic intolerance; head-up tilt testing.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Gersh e Solomon (1999), a Fibrilação Atrial (FA) afeta aproximadamente 2 milhões de pacientes nos Estados Unidos, e está associada a um aumento independente da taxa de mortalidade e a uma incidência 4 a 5 vezes maior de acidente vascular encefálico (AVE). A prevalência da FA aumenta com a idade, mas também a idade contribui para um risco maior de AVE. Assim, não só os idosos têm maior probabilidade de desenvolver FA, mas o risco de AVE nessa população é maior do que o risco comparado a pacientes jovens com FA. Porém, segundo esses mesmos autores, nem todos os tipos de FA têm a mesma causa, ou compartilham o mesmo perfil clínico, ou ainda a mesma história natural. A FA paroxística isolada é definida como a FA sem doença cardíaca estrutural, assim caracterizada pelo exame físico, eletrocardiograma, RX de tórax e ecocardiograma.

A FA isolada paroxística ou persistente é uma arritmia relativamente freqüente nos consultórios e(ou) ambulatorios de cardiologistas especializados em arritmia/eletrofisiologia. Os pacientes portadores dessa arritmia queixam-se principalmente de palpitações, motivo pelo qual procuram atendimento. Além da palpitação, muitos deles queixam-se também de tontura, mal estar, náusea, palidez, sudorese e até mesmo de síncope (ou desmaio). Estes sintomas podem estar relacionados ao baixo débito cardíaco associado à freqüência cardíaca (FC) elevada ou ser decorrentes de reação vasovagal associada ou não com a manifestação da FA.

Existe na literatura já muito bem descrita a correlação de distúrbios do sistema nervoso autônomo (SNA) com a presença de FA paroxística isolada, como demonstram Coumel e Leclercq (1984). Por meio de estudo eletrofisiológico, estes autores sugerem que o efeito da atividade vagal nos períodos refratários dos átrios pode predispor à FA. Situações associadas a tônus adrenérgico aumentado (como exercício e emoções) também podem ser fator precipitante de FA em alguns pacientes. Os distúrbios autonômicos, assim, colaborariam para a deflagração da FA

isolada paroxística ou persistente, funcionando como um gatilho. O estudo subsequente de Coumel (1994) demonstra que as propriedades eletrofisiológicas das células do tecido atrial são diferentemente influenciadas pela estimulação vagal e catecolaminérgica. Esse autor relata que os mecanismos arritmogênicos estariam muito mais ligados ao tecido atrial e à sensibilidade do substrato do que à disfunção do sistema nervoso autônomo isolado. Também por meio de estudo eletrofisiológico, outros autores (ATTUEL, PELLERIN e GASTON, 1989) demonstraram que em pacientes com FA paroxística, o período refratário efetivo do átrio é mais curto. O estudo de Bettoni e Zimmermann (2002), realizado com Holter de 24 horas em pacientes com episódios de FA paroxística, demonstrou que pouco antes do início dos episódios de FA houve um aumento do tônus adrenérgico, seguido de uma abrupta e marcada modulação para tônus vagal. Assim, um desequilíbrio entre os sistemas autônomos simpático e parassimpático pode provocar FA em corações normais. Como essas alterações do SNA são semelhantes àsquelas observadas nos pacientes que apresentam reação vasovagal, é possível que exista uma correlação entre o desequilíbrio do SNA e a presença de FA isolada paroxística ou persistente.

O desequilíbrio do SNA também pode resultar em quadros variáveis de intolerância ortostática. O Teste de Inclinação (ou *tilt test*), desde 1986, quando Kenny et al. investigaram a síncope de origem inexplicada, vem sendo um importante método de identificação desta entidade, principalmente diagnosticando a reação vasovagal. Desde então, suas indicações vêm se tornando mais abrangentes, como referem Brignole et al. (2000), tais como a investigação da síndrome da taquicardia postural ortostática e da disautonomia (BENDITT et al., 1996). Como a FA isolada paroxística ou persistente pode estar associada a distúrbios do sistema nervoso autônomo e o Teste de Inclinação pode ser utilizado para investigar os diversos tipos de manifestação de intolerância ortostática que envolve o SNA, este estudo foi idealizado para investigar se os pacientes portadores de FA isolada paroxística ou persistente podem apresentar quadro de intolerância ortostática subclínica que possa ser diagnosticada por meio de Teste de Inclinação.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar a relação entre pacientes portadores de FA isolada paroxística ou persistente e a presença de intolerância ortostática subclínica diagnosticada pelo Teste de Inclinação basal e sensibilizado com nitroglicerina.

1.1.2 Objetivo Específico

- Avaliar a sensibilidade e especificidade do protocolo de Teste de Inclinação utilizado na investigação de intolerância ortostática nos pacientes portadores de FA isolada paroxística ou persistente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é uma das arritmias mais comuns na prática clínica, responsável por aproximadamente um terço das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco. Sua prevalência é de 0,4% a 1,0% na população geral, aumentando com a idade de modo que pode atingir 8% dos indivíduos com mais de 80 anos. Em estudos prospectivos, observou-se que a incidência da FA aumenta em menos de 0,1% ao ano, em indivíduos com idade inferior a 40 anos, enquanto naqueles com mais de 80 anos, aumenta até mais de 1,5% ao ano nas mulheres e até 2% nos homens (FUSTER et al., 2006). Já em pacientes em tratamento para insuficiência cardíaca, a incidência de FA em três anos foi de quase 10% no estudo de Crijns, Tjeerdsma e Kam (2000). Além disso, a FA é um problema de saúde pública extremamente caro, e está associada a um risco aumentado de longo prazo de AVE, insuficiência cardíaca e de mortalidade total, especialmente entre as mulheres.

A FA possui algumas classificações: recorrente, persistente, paroxística, isolada e permanente. A FA é considerada recorrente quando ocorrem dois ou mais episódios. Caso a FA termine espontaneamente, é denominada paroxística. Quando sustentada por mais de sete dias, é denominada persistente. O termo FA isolada se aplica a indivíduos sem evidência clínica ou eletrocardiográfica de doença cardiopulmonar ou hipertensão arterial. Na FA permanente, a tentativa de cardioversão falhou, ou a mesma não aconteceu, uma vez que, de antemão, se sabia que não haveria possibilidade de reversão (FUSTER et al., 2006).

Quanto ao uso do Teste de Inclinação em FA paroxística, em 1993, Brignole et al. estudaram 40 pacientes portadores de FA paroxística, para investigação de síncope nos mesmos. Para tanto, realizaram Teste de Inclinação com angulação de 60° por 60 minutos, seguido de infusão endovenosa de isoproterenol caso a fase basal resultasse negativa. Realizaram ainda massagem do seio carotídeo e indução

de FA por meio de estudo eletrofisiológico. Estes pacientes foram comparados a um grupo controle composto de 16 indivíduos. A massagem do seio carotídeo foi positiva em 15 dos 40 pacientes e negativa em todos os controles. O Teste de Inclinação foi positivo em 25 dos 40 (62,5%) pacientes, e em 2 dos 16 controles (12,5%). A indução da FA deflagrou síncope em 16 pacientes, mas em nenhum paciente do grupo controle. O trabalho concluiu que pacientes com quadro de síncope associada à FA paroxística são predispostos a uma resposta neural anormal durante ritmo sinusal ou durante a FA. Verificou-se ainda que, em alguns pacientes, o início da FA pode deflagrar o episódio de síncope.

Foi relatado ainda um caso de um paciente portador de FA paroxística que apresentava queixa de síncope e palpitação (SHIRAYAMA et al., 2002). A investigação consistiu na realização de Teste de Inclinação, realizado numa inclinação de 80° por 20 minutos, e durante o qual se induziu a FA por meio de um eletrodo de marcapasso temporário no átrio. O paciente apresentou reação vasovagal do tipo vasodepressora, sendo esta revertida após o regresso ao ritmo sinusal.

Outro caso relatado por Castro, Mesquita e Nóbrega (2006) refere-se a uma paciente de 72 anos, em investigação de síncope, provavelmente de origem vasovagal. A paciente não apresentava cardiopatia nem hipertensão arterial. Durante Teste de Inclinação, e após sensibilização com dinitrato de isossorbida (1,25mg sublingual), a paciente apresentou FA assintomática, acompanhada de hipotensão importante. Num segundo Teste de Inclinação, após sensibilização, houve resposta vasovagal do tipo vasodepressora, mantendo-se o ritmo sinusal, demonstrando que a reação vasovagal era independente da presença da FA. A análise da variabilidade da FC e da sensibilidade baroreflexa durante ambos testes demonstrou um claro aumento destas variáveis durante o episódio de FA, sugerindo FA vagalmente induzida.

2.2 TESTE DE INCLINAÇÃO

O Teste de Inclinação, desde seu advento (KENNY et al., 1986), vem sendo utilizado para investigar os quadros sugestivos de intolerância ortostática. Muitos laboratórios utilizam, conforme necessário, ambos os Testes de Inclinação: livre de droga ou sensibilizado com droga (BENDITT et al., 1996). O Teste de Inclinação livre de droga se refere àquele sem estimulação farmacológica exógena. É útil salientar que, se necessário, o Teste de Inclinação pode ser realizado com estimulação farmacológica imediatamente após a fase basal, ou como procedimentos separados, segundo descrevem Benditt et al. (2004). A estimulação farmacológica durante o Teste de Inclinação é geralmente usada se os sintomas não são evidentes durante a fase livre de drogas. Nestes casos, o isoproterenol era uma das drogas mais usadas até meados dos anos 90 (BENDITT et al., 1996). Em 1994, Raviele et al. foram os primeiros a utilizar nitroglicerina endovenosa para sensibilização do Teste de Inclinação em pacientes com síncope inexplicada. A dose inicialmente utilizada era de 1,72mcg/kg por hora, com incrementos sucessivos a cada 10 minutos, de 0,86mcg/kg por hora até a dose máxima de 5,16mcg/kg por hora no final do exame. Entre os incrementos de dose, a mesa do Teste de Inclinação retornava à posição horizontal por 5 minutos.

Posteriormente, realizaram-se na Itália os primeiros estudos utilizando-se nitrato sublingual como agente potencializador do Teste de Inclinação (DEL ROSSO et al., 1998). O nitrato era administrado sem que o paciente voltasse à posição supina. Desde então, muitos estudos têm comparado a sensibilidade e a especificidade do Teste de Inclinação, utilizando-se o isoproterenol endovenoso *versus* o nitrato sublingual. Estes estudos apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes para os dois grupos, com uma menor taxa de efeitos colaterais quando a nitroglicerina é utilizada (DELÉPINE et al., 2002; ORAII et al., 1995; RAVIELE et al., 1995).

2.2.1 Definição da Resposta Positiva ao Teste de Inclinação

A interpretação do significado clínico do resultado do Teste de Inclinação (incluindo as alterações de FC e de pressão arterial (PA), e a natureza dos sintomas do paciente) requer consideração cuidadosa, no contexto de todos os dados clínicos e a história do paciente. Em geral, uma resposta ao Teste de Inclinação é considerada positiva para síncope vasovagal se sintomas sincopais são reproduzidos pela provocação de hipotensão e(ou) bradicardia neuralmente mediados como resultado do procedimento. A resposta ao exame também é considerada positiva se ocorre síncope, devida à hipotensão, à bradicardia, ou a ambas; ou ainda se a bradicardia, a hipotensão, ou ambas, são de intensidade suficiente que levem o médico a acreditar que uma síncope verdadeira seja inevitável.

2.2.2 Classificação VASIS para Resposta Vasovagal

Em 1992, Sutton et al., analisando os detalhes da resposta hemodinâmica ao Teste de Inclinação, propuseram uma classificação para os diferentes tipos de respostas positivas encontradas, denominada “VASIS” (Vasovagal Syncope International Study). Neste estudo, analisaram as respostas induzidas pelo Teste de Inclinação em sua fase basal (sem sensibilização com drogas). A classificação “VASIS” é descrita a seguir:

- **Tipo 1 (ou mista)** - a FC eleva-se no início do teste da inclinação, e há queda da mesma no momento da síncope, porém a frequência ventricular não cai para menos de 40 batimentos por minuto (bpm), ou então há queda para menos de 40bpm (ou com duração menor que 10 segundos, ou com assistolia de menos de 3 segundos). A PA pode aumentar inicialmente durante o exame, mas há queda da mesma antes da queda da FC.
- **Tipo 2A (ou cardioinibitória)** - a FC aumenta no início do teste da inclinação, e então há uma queda da frequência ventricular para menos

de 40bpm por mais de 10 segundos, ou ocorre assistolia por mais de 3 segundos. A PA pode inicialmente elevar-se, mas cai antes da queda da FC.

- **Tipo 2B (ou cardioinibitória)** - a FC se eleva no início do exame, e então há uma queda da frequência ventricular para menos de 40bpm por mais de 10 segundos, ou ocorre assistolia por mais de 3 segundos. O comportamento da PA é que se modifica: no início, pode estar elevada, e somente vai apresentar queda para níveis considerados hipotensivos (menos de 80mmHg de PA sistólica) no momento ou logo após a queda rápida da FC.
- **Tipo 3 (ou vasodepressora pura)** - a FC eleva-se progressivamente após a adoção do ângulo de inclinação, mas não cai mais do que 10% do seu pico no momento da síncope. A PA, por outro lado, sofre queda importante, a ponto de produzir síncope.

Algumas exceções a essa classificação merecem comentários. São as seguintes:

- a) Incompetência cronotrópica: os pacientes não apresentam aumento da FC durante o Teste de Inclinação (há incremento de menos de 10% em relação à FC pré-teste). Estes pacientes podem apresentar disfunção do nó sinusal, e o marcapasso pode estar indicado após avaliação completa.
- b) Aumento excessivo da FC: existe aumento excessivo da FC logo no início do exame, a qual se mantém durante todo o exame, antes de ocorrer síncope. Considera-se elevação da FC superior a 130bpm.
- c) Massagem positiva do seio carotídeo: estes pacientes podem pertencer a qualquer dos grupos citados anteriormente, e mesmo às exceções, porém a massagem do seio carotídeo é considerada positiva, de acordo com os critérios amplamente aceitos.

2.2.3 Classificação VASIS Modificada para Resposta Vasovagal

Em 2000, Brignole et al., baseados em novos achados de Teste de Inclinação, revisaram a classificação “VASIS”, complementando-a e adicionando-lhe novos elementos. Neste estudo, foi observado o comportamento da PA e da FC durante a fase basal e após sensibilização com nitroglicerina 0,4mcg (*spray* sublingual) quando a fase basal resultasse negativa. A nova classificação foi baseada no comportamento da PA e da FC durante a fase pré-síncope do exame. Esta fase é definida como o período de tempo entre o início da elevação do paciente ao ângulo desejado e o início da fase síncope. Nesta, ocorre nítida mudança no comportamento da PA e(ou) da FC, que se correlacionam com o momento da reação vasovagal. A nova classificação é descrita a seguir:

1. **Modelo clássico de síncope vasovagal:** nesta forma, o comportamento da PA durante a fase pré-síncope é indistinguível daquele observado em pacientes com resposta negativa, refletindo assim uma adaptação rápida e completa à posição ortostática. Ocorre, portanto, uma rápida estabilização da PA logo após assumir-se a posição ortostática ou após a administração de nitroglicerina, sem mudanças na PA diastólica, ou com discreto incremento de 10mmHg. A PA sistólica não muda, ou diminui discretamente, mas também pode mostrar alguma flutuação. Comparada com a posição supina, a FC aumenta durante essa fase pré-síncope. Os pacientes permanecem assintomáticos. O início da fase síncope pode facilmente ser determinado no momento da queda abrupta da PA diastólica, sugerindo uma supressão do sistema nervoso simpático. Ela é acompanhada por uma queda na PA sistólica. A queda da FC coincide com, ou acontece logo após a queda da PA. Os sintomas vasovagais coincidem com esta fase.
2. **Modelo de síncope disautônômica:** nesta forma, não há adaptação à posição ortostática. Existe uma queda lenta e progressiva da PA diastólica,

que começa imediatamente após a elevação do paciente ou após a administração de nitroglicerina, e se mantém até que ocorra a reação vasovagal. A PA sistólica também decresce, em maior magnitude que a diastólica. Comparada à posição supina, a FC aumenta na fase pré-sincopal de modo variável. Os pacientes permanecem assintomáticos ou então apresentam apenas sintomas leves de hipotensão. A reação vasovagal acontece no momento em que um valor crítico de PA é atingido (geralmente em torno de 70 a 80mmHg para a PA sistólica). O início da fase sincopal pode ser observado pela mudança do declínio da PA, assim como pela mudança do comportamento da FC, a qual começa a declinar ou então pára de aumentar. Ocorre então a reação vasovagal.

- 3. Modelo de intolerância ortostática:** nesta forma, ocorre também uma queda lenta e progressiva da PA diastólica, que se inicia imediatamente após assumir-se a posição ortostática ou após administração de nitroglicerina, o que é indistinguível do comportamento observado no modelo disautônomo. A diferença é que não existe reação vasovagal evidente, e assim, o teste de inclinação é caracterizado por uma longa fase preliminar, que se estende até o final do exame. Não ocorre queda da FC durante o exame. A PA sistólica pode declinar até valores inferiores a 80mmHg, e, assim, sintomas de hipotensão como tontura, escurecimento visual e sudorese ocorrem, persistindo por vários minutos até o final do exame, mas perda completa consciência não acontece por pelo menos 5 minutos do início dos sintomas, tempo suficiente para que o teste chegue ao final.

Merece destaque ainda um tipo de resposta registrado no Teste de Inclinação, definida na classificação “VASIS” como aumento excessivo da FC, a chamada síndrome da taquicardia ortostática postural (STOP). Atualmente, ela é definida na literatura como o aumento da FC de pelo menos 30 batimentos em relação à FC basal, ou a elevação da FC para mais de 120bpm nos primeiros 10 minutos do Teste de Inclinação (GRUBB et al., 2001).

2.3 FIBRILAÇÃO ATRIAL E TÔNUS AUTONÔMICO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é extenso e está envolvido na função de quase todos os sistemas e órgãos. Assim, as manifestações clínicas da disfunção autonômica podem ser diversas quanto à sua natureza. O SNA é o principal componente em ambas as respostas de curto e longo prazo à mudança postural (GRUBB e KARAS, 1999). De acordo com Stewart (2000), a intolerância ortostática abrange um amplo espectro de distúrbios, que vão desde a síndrome da taquicardia ortostática postural até a disautonomia e a síncope vasovagal. A intolerância ortostática foi definida por Brignole et al. (2004) como a ocorrência de sintomas associados à posição ortostática, tais como taquicardia, palpitações, tontura, palidez, fadiga, fraqueza e náusea, pré-síncope ou síncope. A posição ortostática provoca um seqüestramento de sangue nos membros inferiores, e a hipotensão ortostática que ocorre na ausência de terapia farmacológica pode resultar de uma série de desordens, incluindo a disfunção autonômica. Assim, uma falha funcional ou anatômica na vasoconstrição dos membros inferiores poderia levar à intolerância ortostática (STREETEN, 1990; SCHONDORF e LOW, 1993).

Os estudos de Lévy (1997), Coumel e Leclercq (1984) e de Coumel (1994) correlacionam os efeitos da modulação do SNA com a gênese da FA. Assim, tanto o tônus vagal (parassimpático) como o adrenérgico (simpático) fariam parte do gatilho da FA.

Pappone et al. (2004) sugeriram que a denervação vagal completa, ou a atenuação parassimpática, durante a ablação circunferencial das veias pulmonares, reduz a ocorrência de FA paroxística, considerando que o tônus vagal aumentado está freqüentemente envolvido no gatilho da FA em pacientes com coração estruturalmente normal.

Recentemente Scanavacca et al. (2006) demonstraram que a ablação de determinadas regiões dos átrios pode prevenir recorrências em alguns pacientes

com FA paroxística de provável origem vagal. Nessas regiões dos átrios foi induzido reflexo vagal via estimulação de alta frequência.

Portanto, já existem algumas evidências na literatura da correlação entre a FA isolada paroxística ou persistente e alterações no tônus autonômico. É possível que essas alterações possam manifestar-se com sintomas de hipofluxo cerebral, tais como tontura e turvação visual, e até síncope.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

O presente estudo constituiu-se de coorte transversal, retrospectivo e prospectivo, analítico, direto e agregado. Este estudo foi conduzido com a finalidade de investigar a presença de intolerância ortostática por meio de Teste de Inclinação (basal e(ou) sensibilizado com nitroglicerina) em pacientes com FA isolada paroxística ou persistente, comparando-os a um grupo controle.

Foi realizado no período compreendido entre junho de 2001 e maio de 2006, envolvendo pacientes acompanhados no ambulatório de Arritmias Cardíacas do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em Curitiba, Paraná, Brasil, com diagnóstico comprovado de FA isolada, paroxística ou persistente. O Teste de Inclinação foi realizado no Hospital de Clínicas da UFPR e na Clínica Cendicardio. Foi utilizado um grupo controle, composto por vinte indivíduos saudáveis, sem queixas cardíacas, que foram submetidos a Teste de Inclinação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR.

3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram avaliados prospectiva e consecutivamente pacientes portadores de FA isolada, paroxística ou persistente, sustentada (duração >30 segundos) documentada, atendidos ambulatorialmente ou no Pronto Atendimento do HC-UFPR. O diagnóstico foi confirmado mediante Eletrocardiograma (ECG) ou por monitorização contínua de 24 horas (sistema Holter). Foram incluídos todos os pacientes acompanhados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Foram considerados aptos para o estudo aqueles pacientes com o diagnóstico de FA isolada confirmado por avaliações clínica e laboratorial, incluindo ECG, Holter de 24 horas e Ecocardiograma.

O grupo controle constituiu-se de indivíduos sadios, voluntários, os quais assinaram termo de consentimento específico para este grupo.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- a) Hipertensão arterial;
- b) Valvopatias;
- c) História prévia de infarto agudo do miocárdio;
- d) História prévia de acidente vascular encefálico;
- e) Hipertireoidismo ativo;
- f) Gravidez;
- g) Doença hepática;
- h) Doença renal;
- i) Miocardiopatia hipertrófica de grau moderado ou severo;
- j) Expectativa de vida menor que um ano.

3.3 COLETA DE DADOS

Os pacientes atendidos no Pronto Atendimento do Hospital de Clínicas da UFPR com episódios de FA persistente ou paroxística (documentada) e com coração estruturalmente normal, foram encaminhados ao ambulatório de Arritmias Cardíacas, onde foram selecionados para realizar Teste de Inclinação e Ecocardiograma. Foram selecionados pacientes sem FA e sem queixas de síncope/pré-síncope como grupo controle, os quais foram submetidos a Teste de Inclinação.

3.3.1 Avaliação Clínica

Os pacientes encaminhados ao ambulatório da Arritmias Cardíacas foram submetidos a criteriosa avaliação clínica: história da moléstia atual, antecedentes mórbidos e familiares e exame físico completo.

Os voluntários, de igual forma, foram investigados quanto a sintomas cardiológicos, principalmente de síncope e pré-síncope, e foram submetidos a exame físico completo.

3.3.2 Metodologia do Teste de Inclinação

A metodologia do Teste de Inclinação, desde o preparo até o término do exame dentro do laboratório, foi realizada dentro de normas preestabelecidas, conforme descrito por Benditt et al. (1996). Este padrão foi seguido nos seus detalhes pelos laboratórios onde foram realizados os Teste de Inclinação do presente estudo, conforme a descrição a seguir (figura 1):

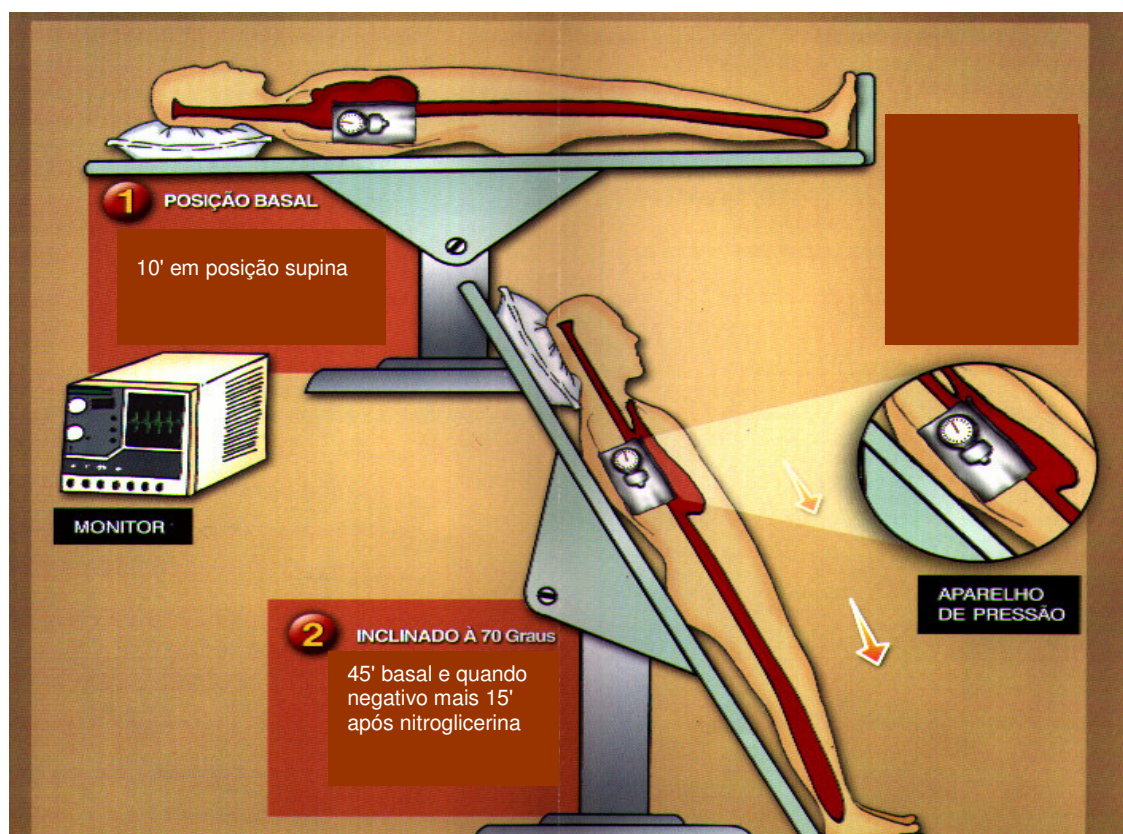
- **Ambiente:** foi selecionado um ambiente que fosse menos hostil possível, com a sala quieta e apresentando uma temperatura agradável. A luz teve uma intensidade moderada, e cada paciente, antes de se dar início ao exame, descansou na posição supina por pelo menos 10 minutos.
- **Paciente:** os pacientes foram instruídos a jejuar durante toda a noite, já que o Teste de Inclinação foi realizado pela manhã. Para este estudo, todas as medicações que pudessem interferir no resultado do exame (anti-arrítmicos em geral, e também medicações com propriedades beta-bloqueadoras) foram suspensas por um período que excedesse cinco meias-vidas das drogas.
- **Registros:** foi registrada uma derivação eletrocardiográfica contínua durante o exame. Os registros de pressão arterial foram obtidos por aferição manual com esfigmomanômetro e registrados a cada dois minutos durante todo o decorrer do exame.

- **Padrão da mesa:** a mesa permitia calibração de ângulos de Teste de Inclinação desde 60° até 90° . A transição da posição supina para ereta foi atingida suave e rapidamente (em torno de 10 a 15 segundos), e a mesa era capaz de retornar à posição de origem no término do exame, em tempo semelhante. Foi utilizada mesa que permitisse ao paciente segurança suficiente para evitar quedas e com suporte para os pés, e forte o suficiente para se evitar que o paciente perdesse a posição durante o exame ao movimentar-se. A mesa foi operada manualmente. Evitou-se a compressão excessiva das pernas e das veias pélvicas, para não haver influência na incidência de Testes de Inclinação falso-positivos. Para se maximizar o estresse gravitacional passivo, foi instruído aos pacientes para que não movessem tornozelos, joelhos ou a musculatura das extremidades inferiores.
- **Ângulo do Teste de Inclinação:** foi utilizada angulação de 70° durante todo o exame basal e também após a sensibilização com nitroglicerina.
- **Fatores cronobiológicos:** foi adotado o horário da manhã como padrão para realização do exame.
- **Supervisão médica/enfermagem:** durante todo o procedimento, um médico e um técnico capacitado estiveram presentes para supervisionar o paciente, bem como estavam atentos a complicações potenciais (bradicardia severa, hipotensão, assim como taquiarritmias). Como regra, dispôs-se de material de emergência e equipamentos de ressuscitação na sala do Teste de Inclinação.
- **Protocolos do Teste de Inclinação:** duração do exame: a duração ótima para o exame ainda está para ser determinada (não existe um padrão-ouro). Na ausência de provocação farmacológica, durações para o teste de inclinação de 30 a 45min em 60° a 80° têm sido amplamente aceitas em laboratórios que avaliam adolescentes e adultos; caso o exame permaneça não diagnóstico, pode ser usada

provocação farmacológica. Nesta pesquisa, realizou-se um exame de duração de 45 minutos na fase basal e mais 15 minutos após nitroglicerina, totalizando 60 minutos de exame, o qual poderia ser interrompido a qualquer momento que o paciente apresentasse sintomas associados a hipotensão/bradicardia.

- **Provocação farmacológica:** provoca aumento da suscetibilidade à hipotensão-bradicardia. A droga utilizada nos laboratórios de Teste de Inclinação foi a nitroglicerina *spray* sublingual, na dose de 400mcg (microgramas), por apresentar uma menor taxa de efeitos colaterais e por ser de mais fácil manuseio.

FIGURA 1 - ESQUEMA DAS ETAPAS DO TESTE DE INCLINAÇÃO



3.3.3 Definição da Resposta Positiva ao Teste de Inclinação Empregada neste Estudo

Para se definir qual o tipo de resposta encontrada ao Teste de Inclinação, foi empregada a classificação proposta por Sutton et al. (1992). De acordo com ela, considerou-se as respostas vasovagal dos tipos 1 (mista), 2A (cardioinibitória), 2B (cardioinibitória) e 3 (vasodepressora) como são descritas anteriormente.

Para se definir a resposta vasovagal do tipo disautônômica, tomou-se como modelo a descrição de Brignole et al. (2000). Estes autores descrevem a resposta disautônômica como a presença de uma queda progressiva da PA culminando com resposta vasovagal associada a sintomas de síncope e(ou) pré-síncope, tanto na fase basal quanto após sensibilização com nitroglicerina. No presente estudo, considerou-se resposta disautônômica quando houvesse queda da PA por tempo maior que 4 minutos antes de ocorrer a reação vasovagal.

3.4 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

Para a análise descritiva dos dados, recorreu-se a tabelas e gráficos. O objetivo da análise foi avaliar a sensibilidade e a especificidade do Teste de Inclinação, o qual foi realizado em duas fases (basal e com nitroglicerina). Considerando-se as duas fases do exame, cada indivíduo poderia apresentar um de quatro possíveis resultados: negativo no basal, positivo no basal, negativo no basal e positivo após a nitroglicerina, e negativo em ambas as fases.

Os grupos de estudo e controle foram descritos quanto à idade (média e desvio padrão) e quanto à distribuição de sexo. As comparações dos grupos em relação às variáveis dicotômicas foram realizadas utilizando-se o teste exato de Fisher. Para comparação dos grupos quanto à idade, foi considerado o teste *t* de Student para amostras independentes, levando-se em conta a homogeneidade das variâncias. Já para a comparação dos grupos em relação aos tempos de positividade, considerou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Os valores de sensibilidade e especificidade do Teste de Inclinação foram estimados por intervalos de 95% de confiança, considerando-se que, para indivíduos normais, espera-se resultado negativo no exame (padrão ouro).

4 RESULTADOS

4.1 PERÍODO DE ESTUDO E AMOSTRA

De 04 de junho de 2001 a 09 de maio de 2006, 44 indivíduos foram incluídos no estudo, e foram divididos em dois grupos: Grupo 1 - Grupo de estudo: 24 pacientes, submetidos a exame clínico, Teste de Inclinação e a Ecocardiograma; e Grupo 2 - Grupo controle: 20 indivíduos saudáveis e assintomáticos, submetidos a exame clínico e a Teste de Inclinação.

4.1.1 Tamanho da Amostra do Estudo

Quarenta pacientes portadores de FA foram selecionados para este estudo, entretanto 16 pacientes foram excluídos porque não alcançaram os critérios de inclusão: 12 por apresentarem hipertensão arterial sistêmica antes ou durante o Teste de Inclinação; 2 porque estavam em vigência de medicação com efeito beta-bloqueador no dia do exame e 2 por se encontrarem em ritmo de FA durante o Teste de Inclinação.

4.1.2 Tamanho da Amostra do Grupo Controle

Vinte indivíduos voluntários saudáveis, sem história prévia de qualquer patologia conhecida, síncope ou pré-síncope foram selecionados para o estudo.

4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.2.1 População do Grupo de Estudo

A média de idade do grupo de estudo foi de 59,4 anos, compreendendo a idade mínima de 39 anos e a máxima de 74 anos. Dos 24 pacientes, 13 eram

mulheres e 11 homens. Vinte e quatro pacientes (100%) apresentavam história clínica de palpitações, e 15 referiram sintomas de baixo débito cerebral, sendo 4 com história de síncope e onze com quadro de tontura associada a leve turvação visual (tabela 1).

TABELA 1 - ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES E INDIVÍDUOS CONTROLE

| | PACIENTES (n=24) | CONTROLES (n=20) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Idade (anos) | 59,4±10,2 | 57,5±11,3 |
| Variação (anos) | 39-74 | 38-81 |
| Sexo, M/F | 13/11 | 10/10 |
| Síncope | 4 | 0 |
| Palpitações | 24 | 0 |
| Tontura (sem síncope) | 11 | 0 |

4.2.2 Resultados do Ecocardiograma

Os parâmetros ecocardiográficos mostraram uma fração de ejeção média nos pacientes do Grupo 1 de 70,62% (variando de 60 a 82%), espessura média do septo interventricular de 10,0mm (variando de 8 a 13mm), espessura média da parede posterior de 9,83mm (variando de 8 a 13mm) e tamanho médio do átrio esquerdo de 36,5mm (variando de 32 a 43mm). Dois pacientes apresentavam prolapso de valva mitral. Refluxo valvar mínimo mitral estava presente em 11 pacientes, refluxo valvar aórtico mínimo em 3 pacientes e refluxo mínimo tricúspide em 2 pacientes (tabela 2).

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS EOCARDIOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PAROXÍSTICA

| PACIENTE | SEXO | IDADE | FE | SEPTO (mm) | VE (mm) | PP (mm) | AE (mm) | COMENTÁRIOS |
|----------|------|-------|----|---------------|------------|------------|------------|--------------------------------------------------|
| DC | F | 60 | 64 | 09 | 28/48 | 09 | 38 | Refluxo mitral leve |
| MDK | M | 43 | 82 | 09 | 30/49 | 09 | 36 | Normal |
| PFN | M | 62 | 74 | 10 | 31/52 | 10 | 34 | Normal |
| AAB | M | 64 | 75 | 11 | 27/39 | 11 | 36 | Refluxo mitral discreto, ectasia de aorta |
| JS | M | 59 | 63 | 09 | 30/50 | 09 | 37 | Refluxo mitral discreto |
| AL | M | 61 | 67 | 08 | 27/47 | 08 | 35 | Normal |
| LS | F | 70 | 78 | 10 | 28/47 | 12 | 35 | Relaxamento de VE diminuído |
| AJCK | M | 46 | 70 | 10 | 31/48 | 10 | 38 | Normal |
| HAL | M | 50 | 75 | 10 | 32/45 | 09 | 35 | Alteração de relaxamento do VE |
| ZCC | F | 67 | 75 | 11 | 36/54 | 10 | 36 | Refluxo mitral discreto |
| AGPR | F | 52 | 60 | 09 | 28/48 | 09 | 32 | PVM |
| WGS | M | 67 | 64 | 12 | 27/50 | 12 | 34 | Normal |
| AWS | F | 70 | 76 | 11 | 32/43 | 11 | 41 | PVM, com refluxo discreto + Refluxo aórtico leve |
| AMK | F | 69 | 65 | 08 | 28/55 | 08 | 40 | Refluxo mitral discreto |
| JD | F | 74 | 74 | 10 | 29/47 | 09 | 43 | Refluxo mitral leve |
| MP | F | 59 | 75 | 09 | 29/48 | 09 | 39 | Normal |
| RCS | F | 66 | 71 | 13 | 30/40 | 13 | 33 | Refluxos aórtico e tricúspide mínimos |
| AB | M | 41 | 65 | 10 | 29/46 | 09 | 36 | Normal |
| GSB | | 39 | 69 | 10 | 32/46 | 10 | 35 | Normal |
| LKS | F | 68 | 76 | 10 | 30/48 | 09 | 37 | Refluxo mínimo tricúspide e mitral |
| OF | M | 55 | 74 | 11 | 30/39 | 10 | 37 | PVM com refluxo discreto |
| YM | M | 72 | 67 | 11 | 28/47 | 11 | 40 | Refluxos aórtico e mitral discretos. VE normal |
| JAMF | M | 59 | 68 | 10 | 27/40 | 10 | 38 | Refluxo mínimo mitral |
| SMP | F | 52 | 68 | 09 | 30/49 | 09 | 32 | Normal |

NOTA: Valores do VE expressos são de volume sistólico/ diâmetro diastólico

4.2.3 População do Grupo Controle

A média de idade do grupo controle foi de 57,5 anos, compreendendo a idade mínima de 38 anos e a máxima de 81 anos. Dos 20 controles, 10 eram mulheres e 10 homens. Nenhum deles apresentava queixa de palpitações, síncope ou tontura (tabela 1).

4.2.4 Comparação dos Aspectos Clínicos

Não foram observadas diferenças de sexo ou idade entre os dois grupos analisados (tabela 3).

TABELA 3 - RESULTADOS DA POPULAÇÃO, SEGUNDO O SEXO E A IDADE

| VARIÁVEL | PACIENTES | CONTROLES | VALOR DE p |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| Sexo | | | |
| Masculino | 13 (54,2%) | 10 (50%) | ⁽¹⁾ 1,000 |
| Feminino | 11 (45,8%) | 10 (50%) | |
| Idade | | | |
| Média \pm DP | 59,4 \pm 10,2 | 57,5 \pm 11,3 | ⁽²⁾ 0,5546 |
| Variação | 39 - 74 | 38 - 81 | |

(1) Teste exato de Fisher.

(2) Teste t de Student para amostras independentes.

4.3 RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO

4.3.1 Grupo de Estudo

Após a fase passiva do Teste de Inclinação, os 24 pacientes apresentaram os seguintes resultados: 16 pacientes (66,6%) mostraram uma resposta hipotensora, sendo 11 pacientes com resposta vasovagal e 5 pacientes com hipotensão postural progressiva assintomática. Nos pacientes com resposta vasovagal típica (queda rápida da PA), 8 apresentaram o tipo mista e 1 paciente teve resposta vasodepressora. Dois pacientes tiveram resposta disautônômica (hipotensão postural progressiva culminando com resposta vasovagal) (tabela 4).

TABELA 4 - RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO, SEGUNDO O TIPO DE RESPOSTA DURANTE A FASE BASAL

| RESULTADO DO TESTE DE INCLINAÇÃO | PACIENTES | CONTROLES |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| RVV Mista | 8 | - |
| HP Progressiva | 5 | 0 |
| Resposta Disautônômica | 2 | 1 |
| Negativo | 8 | 17 |
| TOTAL | 24 | 20 |

NOTA: RVV = Reação vasovagal; HP = Hipotensão postural

Dentre os pacientes do Grupo 1 com resposta alterada durante a fase basal do Teste de Inclinação, observou-se 2 tipos de comportamento da queda da PA: 1. Rápida - naqueles com reação vasovagal típica e 2. Lentamente progressiva - nos pacientes com hipotensão postural progressiva e naqueles com resposta disautônômica (tabela 5).

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS DA QUEDA DA PA NOS PACIENTES DO GRUPO 1 COM RESPOSTA ALTERADA DURANTE A FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO (TI)

| PACIENTE | DURAÇÃO TOTAL DO TI (MIN) | DURAÇÃO DA QUEDA DA PA (MIN) ANTES DA REAÇÃO VASOVAGAL | TIPO DE RESPOSTA |
|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|
| DC | 26 | 2 | RVV Mista |
| MDK | 26 | 2 | RVV Mista |
| PFN | 37 | 2 | RVV Mista |
| AAB | 8 | 2 | RVV Mista |
| JS | 28 | 4 | RVV Mista |
| AL | 16 | 2 | RVV Vasodepressora |
| LS | 44 | 2 | RVV Mista |
| AJCK | 45 | 2 | RVV Mista |
| HAL | 35 | 4 | RVV Mista |
| ZCC | 18 | 16 | RVV Disautônômica |
| AGPR | 30 | 28 | RVV Disautônômica |
| WGS | 45 | 29 | HPP |
| AWS | 45 | 14 | HPP |
| AMK | 45 | 27 | HPP |
| JD | 45 | 21 | HPP |
| MP | 45 | 32 | HPP |

NOTA: HPP = Hipotensão postural progressiva; RVV = Reação vasovagal

Treze pacientes receberam nitroglicerina: 8 pacientes com resposta negativa na fase basal, mais os 5 pacientes com resposta hipotensora progressiva assintomática. Após a sensibilização, todos apresentaram resposta vasovagal: 7 pacientes do tipo mista, 5 pacientes do tipo vasodepressora e 1 paciente do tipo cardioinibitória (tabela 6).

TABELA 6 - RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO, SEGUNDO O TIPO DE RESPOSTA DURANTE A FASE DA NITROGLICERINA

| RESULTADO DO TESTE DE INCLINAÇÃO | PACIENTES | CONTROLES |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| RVV Mista | 7 | 3 |
| RVV Vasodepressora | 5 | 2 |
| RVV Cardioinibitória | 1 | |
| Negativo | 0 | 12 |

NOTA: RVV = Reação vasovagal

Após sensibilização, todos os pacientes do Grupo 1 apresentaram resposta vasovagal positiva. Observou-se 2 tipos de resposta da PA: em alguns pacientes, houve queda rápida da mesma, enquanto que em outros houve queda mais lenta (maior que 4 minutos de duração antes da reação vasovagal). Em todos os pacientes, a queda da PA culminou com reação vasovagal (tabela 7).

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DA QUEDA DA PA NOS PACIENTES DO GRUPO 1 APÓS SENSIBILIZAÇÃO COM NITROGLICERINA (NTG) DURANTE TESTE DE INCLINAÇÃO (TI)

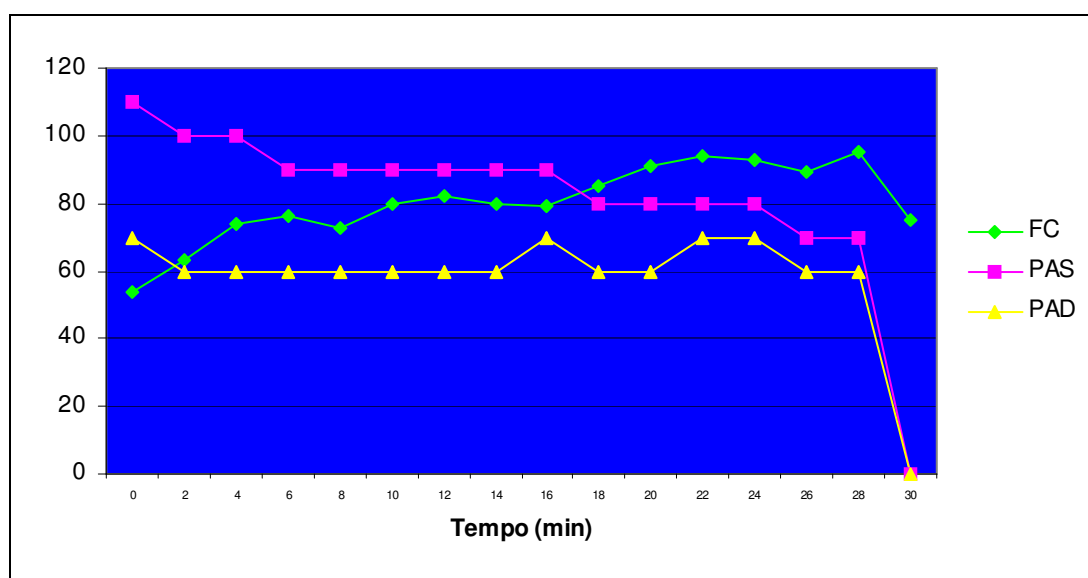
| PACIENTE | DURAÇÃO (MIN) DA FASE NITROGLICERINA | DURAÇÃO DA QUEDA DA PA (MIN) | TIPO DE RESPOSTA |
|----------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| WGS | 6 | 4 | RVV Mista |
| AWS | 6 | 4 | RVV Mista |
| AMK | 10 | 6 | Resposta Disautônômica |
| JD | 6 | 4 | RVV Vasodepressora |
| MP | 8 | 6 | Resposta Disautônômica |
| RCS | 12 | 8 | Resposta Disautônômica |
| AB | 15 | 2 | RVV Vasodepressora |
| GSB | 8 | 2 | RVV Mista |
| LKS | 14 | 10 | Resposta Disautônômica |
| OF | 6 | 0 | RVV Cardioinibitória |
| YM | 10 | 10 | Resposta Disautônômica |
| JAMF | 8 | 4 | RVV Mista |
| SMP | 52 | 2 | RVV Vasodepressora |

NOTA: RVV = Reação vasovagal

Em suma, todos os pacientes apresentaram uma resposta hipotensiva durante o Teste de Inclinação, seja na fase basal, seja após sensibilização. Todos os pacientes relataram que os sintomas apresentados durante o exame foram os mesmos experimentados no momento da crise de FA. Houve, portanto, reprodução dos sintomas clínicos.

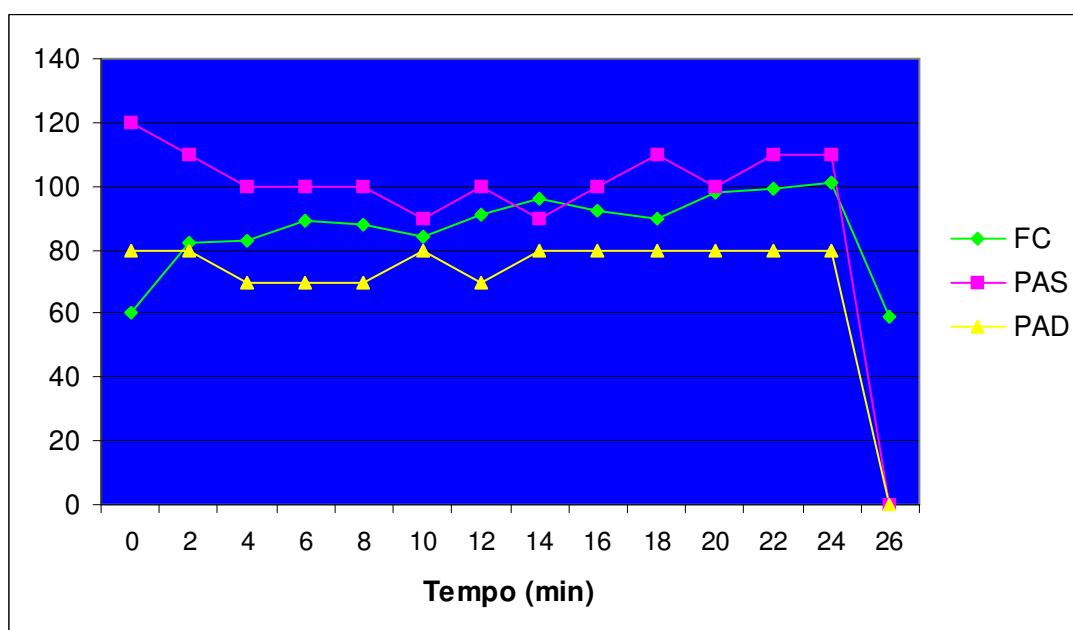
A figura 2 representa um exemplo de Teste de Inclinação de um paciente do grupo de estudo com a resposta do tipo disautônômica: a pressão arterial sistólica (PAS) cai progressivamente durante o exame, enquanto a FC e a pressão arterial diastólica (PAD) mantêm-se estáveis. Ao final do exame, ocorre o declínio abrupto da PAS e da PAD, com discreta queda da FC, acompanhado de sintomas.

FIGURA 2 - RESPOSTA DISAUTONÔMICA CULMINANDO COM RESPOSTA VASOVAGAL DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1



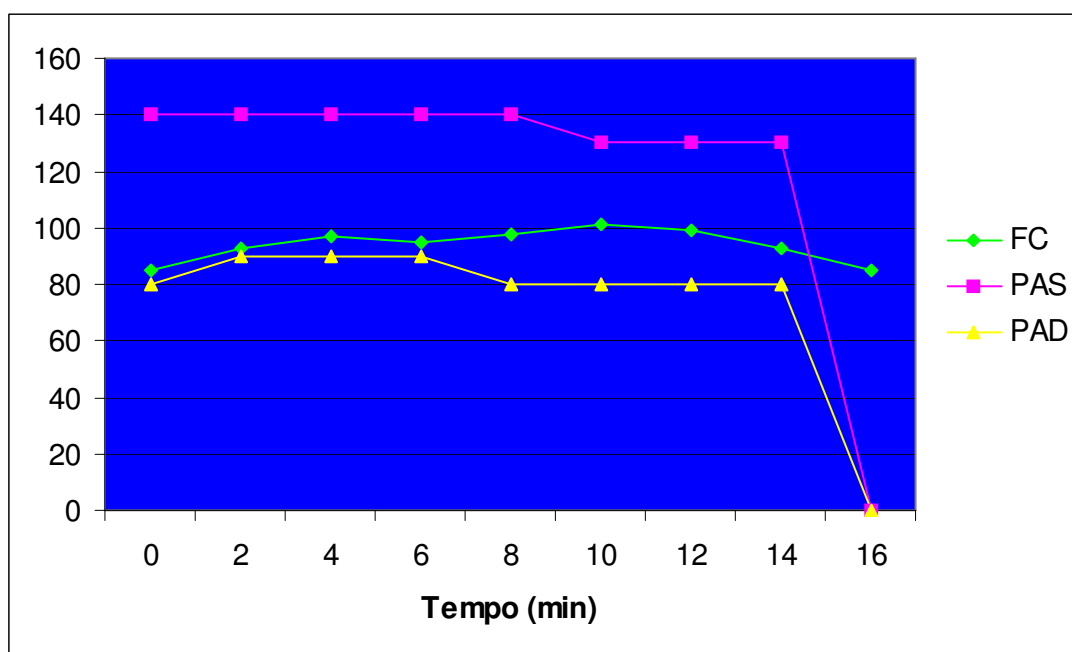
A figura 3 representa um exemplo de Teste de Inclinação de um paciente do grupo de estudo com a resposta vasovagal do tipo mista na fase basal: observa-se que a FC elevou-se um pouco no início do exame, enquanto a PAS e a PAD mantiveram-se estáveis. Ao final do mesmo, houve queda abrupta tanto da FC (mas mantendo-se acima de 40bpm) quanto da PAS e da PAD, acompanhada de sintomas.

FIGURA 3 - RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO MISTA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1



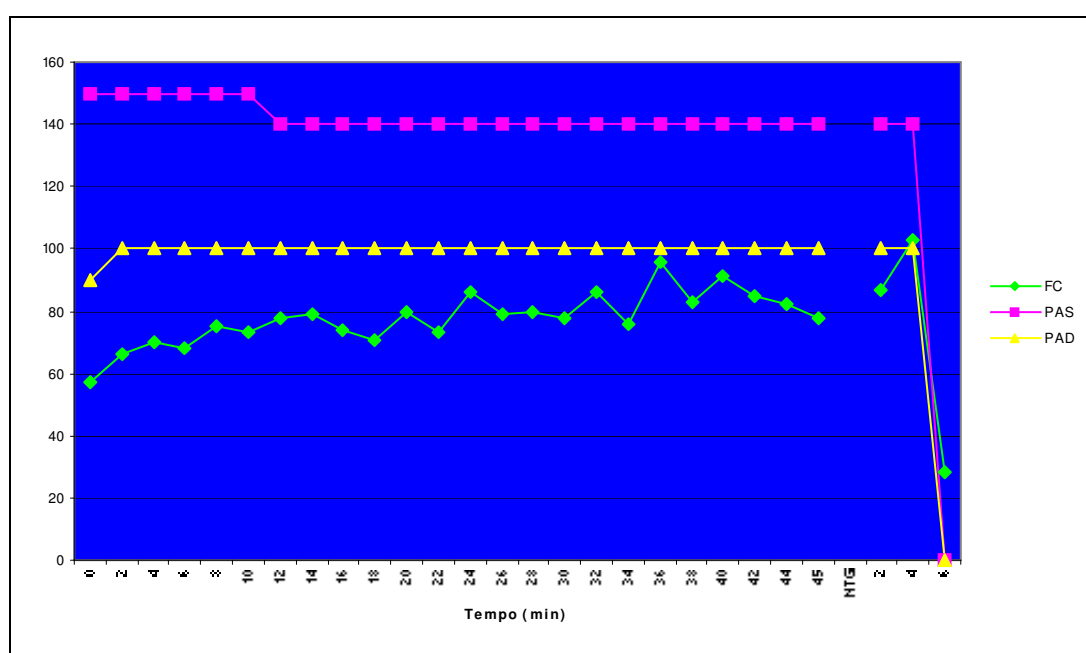
A figura 4 demonstra um exemplo de resposta vasovagal do tipo vasodepressora durante a fase basal do Teste de Inclinação, em paciente do Grupo 1. Durante o exame, tanto a PA como a FC se mantêm estáveis, sendo que ao final há uma queda brusca da PA, acompanhada de sintomas. A FC não sofre queda repentina, e mantém-se constante durante todo o exame.

FIGURA 4 - RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO VASODEPRESSORA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTE DO GRUPO 1



A figura 5 demonstra a resposta vasovagal cardioinibitória em paciente do Grupo 1, após sensibilização com nitroglicerina durante o Teste de Inclinação. Durante a fase basal, não houve alteração significativa de PA ou de FC. Após nitroglicerina, houve queda da FC para menos de 40bpm, o que caracteriza a resposta cardioinibitória. Acompanhando a queda da FC, a PA também sofre queda brusca e repentina.

FIGURA 5 - RESPOSTA VASOVAGAL DO TIPO CARDIOINIBITÓRIA AO TESTE DE INCLINAÇÃO APÓS SENSIBILIZAÇÃO COM NITROGLICERINA EM PACIENTE DO GRUPO 1



4.3.2 Grupo Controle

Após o Teste de Inclinação, dos 20 indivíduos controle, 12 indivíduos apresentaram o exame negativo, tanto na fase basal quanto após nitroglicerina. Durante a fase basal, apenas 3 indivíduos tiveram resposta vasovagal: 2 com o tipo vasodepressora e 1 com o tipo disautônômica (tabela 8).

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA POSITIVA DURANTE FASE BASAL DO TESTE DE INCLINAÇÃO (TI) NO GRUPO CONTROLE

| PACIENTE | DURAÇÃO TOTAL DO TI (MIN) | DURAÇÃO DA QUEDA DA PA (MIN) ANTES DA REAÇÃO VASOVAGAL | TIPO DE RESPOSTA |
|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| JBL | 25 | 2 | RVV Vasodepressora |
| DJS | 31 | 2 | RVV Vasodepressora |
| JLP | 31 | 24 | Resposta Disautônômica |

NOTA: RVV = Reação vasovagal

Após sensibilização, 5 indivíduos apresentaram resposta vasovagal: 3 pacientes com o tipo mista e 2 indivíduos com o tipo vasodepressora (tabela 8).

TABELA 9 - CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA AO TESTE DE INCLINAÇÃO APÓS NITROGLICERINA NO GRUPO CONTROLE

| PACIENTE | DURAÇÃO (MIN) DA FASE NITROGLICERINA | DURAÇÃO DA QUEDA DA PA (MIN) | TIPO DE RESPOSTA |
|----------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| FBS | 4 | 2 | RVV Mista |
| AAC | 6 | 2 | RVV Mista |
| SCM | 4 | 2 | RVV Vasodepressora |
| CBLM | 4 | 2 | RVV Vasodepressora |
| RRW | 8 | 2 | RVV Mista |

NOTA: RVV = Reação vasovagal

Considerando-se o tempo para alcançar a resposta vasovagal, não houve diferença estatística entre os pacientes com FA e o grupo controle na fase basal ($p=1,0000$), mas após nitroglicerina o tempo de positividade foi maior no grupo 1 em relação ao grupo controle ($p=0,0350$) – teste não paramétrico de Mann Whitney.

Todos os indivíduos que desenvolveram resposta vasovagal durante o Teste de Inclinação relataram que nunca tiveram este tipo de sintoma em qualquer período de suas vidas.

A análise da comparação do Grupo 1 com o Grupo 2 demonstrou uma sensibilidade e especificidade no Teste de Inclinação basal, respectivamente, de

66,7% e 85%. Após sensibilização com nitroglicerina, a sensibilidade e a especificidade, foram, respectivamente, 100% e 60%.

5 DISCUSSÃO

Tem sido descrito na literatura, por meio de monitoração pelo sistema Holter, que a FA isolada pode ser mediada tanto vagal quanto adrenergicamente (BETTONI e ZIMMERMANN, 2002; LOMBARDI et al., 2004). Também é sabido que a atividade vagal, em função do seu efeito no período refratário, pode predispor a FA (LÉVY, 1997). Em modelos animais, a estimulação parassimpática aumenta a variabilidade do período refratário efetivo atrial e a sua dispersão, o que facilita o início e a perpetuação da FA (SMEETS et al., 1986; LIU e NATTEL, 1997). Nestes estudos, os autores sugerem que a estimulação simpática é menos eficaz que a estimulação parassimpática em promover FA e que a heterogeneidade do período refratário efetivo atrial pode ser um fator importante na capacidade de sustentação da FA.

A participação do SNA na intolerância ortostática tem sido referida na literatura: uma disautonomia funcional dos membros inferiores causando falha da vasoconstrição foi sugerida como a possível causa de intolerância ortostática (STREETEN, 1990; SCHONDORF e LOW, 1993).

A intolerância ortostática é definida como a incapacidade de manter-se uma postura ereta sem ser acompanhada de vários sinais e sintomas, tais como taquicardia, tontura, cefaléia, palidez, fadiga, fraqueza e náusea (BRIGNOLE et al., 2000), ou, como o mesmo autor descreve na Diretriz Européia de Síncope (BRIGNOLE et al., 2004), é o termo utilizado para descrever a ocorrência de sintomas associados à posição ereta. Síndromes semelhantes, com sintomas similares e mecanismos fisiopatológicos que se interligam, têm sido descritas (FARQUHAR et al., 2000). Esta síndrome apresenta muitas facetas, incluindo disautonomia franca, síncope vasovagal e até síndrome da taquicardia ortostática postural (BRIGNOLE et al., 2000). Não está claro, entretanto, se essas síndromes representam entidades distintas ou apenas apresentações clínicas diferentes dentro do espectro de uma mesma doença.

A posição ereta produz um estresse importante no organismo, resultado de uma descida rápida de volume sangüíneo para os membros inferiores, e seqüestramento de 700 a 1000ml de sangue nos membros inferiores e no abdômen inferior. Este volume é repentinamente não mais disponível para o controle hemodinâmico central. É possível que os pacientes sejam capazes de compensar estas mudanças no tônus postural aumentando a FC e a resistência vascular sistêmica a fim de manter a PA. Pacientes com intolerância ortostática (e também aqueles com síndrome da taquicardia ortostática postural e ainda os idosos) não conseguem efetivamente ativar os mecanismos compensatórios. Assim como a taquicardia sinusal pode ser manifestação de intolerância ortostática crônica (que é acompanhada, em jovens, pelo aumento plasmático exagerado da norepinefrina na posição ereta), a FA, na ausência de cardiopatia estrutural, poderia ser uma manifestação desta síndrome em alguns grupos de indivíduos, particularmente nos idosos.

Pappone et al. (2004) sugerem que a denervação vagal completa, ou a atenuação parassimpática, durante a ablação circunferencial das veias pulmonares, reduz a ocorrência de FA paroxística, considerando que o tônus vagal aumentado está freqüentemente envolvido no deflagrar da FA em pacientes com coração normal.

Outros estudos (BRIGNOLE et al., 1993; SHIRAYAMA et al., 2002) têm demonstrado a presença de FA paroxística durante o Teste de Inclinação, por meio de extra-estímulos curtos (*bursts*) em marcapasso atrial.

No presente estudo, com o emprego do Teste de Inclinação, demonstrou-se que todos os pacientes com FA isolada paroxística ou persistente apresentavam algum grau de intolerância ortostática, seja espontaneamente na fase basal, seja sensibilizado com nitroglicerina. Existe muita discussão quanto ao melhor ângulo a ser utilizado no Teste de Inclinação. Optou-se por utilizar a inclinação de 70 graus baseado no estudo de Delépine et al. (2002), realizado por 45 minutos em ângulo de 70 graus, no qual a positividade na fase basal foi de 34%, sendo considerada maior

do que nos estudos que utilizaram 60 graus (RAVIELE et al., 1995; FOGLIA-MANZILLO et al., 1999; BARTOLETTI et al., 1999).

Outra controvérsia refere-se ao tempo ideal da fase basal, a qual é considerada mais específica. Optou-se pelo tempo de 45 minutos para que não se reduza significativamente a ocorrência de reação vasovagal nesta fase, uma vez que estudos prévios demonstraram um tempo médio para ocorrência de síncope de 21 ± 13 minutos a 29 ± 12 minutos (RAVIELE et al., 1995; BARTOLETTI et al., 1999).

Comparando-se os pacientes com o grupo controle, obteve-se uma sensibilidade na fase basal de 66,7%, com especificidade de 85%. Após sensibilização, a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 60%. Os dados de especificidade foram um pouco inferiores aos encontrados na literatura, possivelmente porque a população do grupo controle apresenta uma média de idade mais elevada (para se equiparar com o grupo de estudo). Em estudos com o uso da nitroglicerina na população acima de 60 anos, observou-se taxas de especificidade variando de 50 a 88% (NATALE et al., 1998). Entretanto, no presente estudo foi observada uma altíssima sensibilidade, maior que a encontrada em estudos para investigação de síncope (GRAHAM, GRAY e KENNY, 2001). Já no exame basal, observaram-se sensibilidade e especificidade, em concordância com a literatura, em pacientes submetidos a Teste de Inclinação para investigação de síncope de origem indeterminada (BARTOLETTI et al., 1999; DEL ROSSO et al., 2000; FOGLIA-MANZILLO et al., 1999). Portanto, os dados obtidos pelo Teste de Inclinação nos portadores de FA isolada sugerem a presença de um distúrbio autonômico nesses indivíduos.

Neste estudo, ao se demonstrar que pacientes com FA isolada paroxística ou persistente apresentam algum grau de intolerância ortostática, pode-se sugerir a influência desta última no aparecimento da FA. Desta forma, é possível que o tratamento da intolerância ortostática possa contribuir para um melhor controle terapêutico da FA isolada paroxística ou persistente.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo – que analisa a correlação entre intolerância ortostática e FA isolada paroxística ou persistente – permitem as seguintes conclusões:

1. Todos os pacientes deste estudo apresentaram resposta positiva ao Teste de Inclinação, sugerindo correlação entre intolerância ortostática e FA isolada paroxística ou persistente.
2. A intolerância ortostática pode ser um fator contribuinte para a FA isolada paroxística ou persistente, já que o sistema nervoso autônomo está envolvido na gênese de ambas as condições.

REFERÊNCIAS

- ATTUEL, P.; PELLERIN, D.; GASTON, J. Latent atrial vulnerability: new means of electrophysiologic investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In:_____. **Health and Disease**. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co., 1989. p.159-200.
- BARTOLETTI, A.; GAGGIOLI, G.; MENOZZI, C.; BOTTONI, N.; DEL ROSSO, A.; MUREDDU, R.; MUSSO, G.; FOGLIA-MANZILLO, G.; BONFIGLI, B.; BRIGNOLE, M. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. **Europace**, n.1, p.183-186, 1999.
- BENDITT, D. G.; FERGUSON, D. W.; GRUBB, B. P.; KAPOOR, W. N.; KUGLER, J.; LERMAN, B. B.; MALONEY, J. D.; RAVIELE, A.; ROSS, B.; SUTTON, R.; WOLK, M. J.; WOOD, D. L. Tilt table testing for assessing syncope. ACC Expert Consensus Document. **J Am Coll Cardiol**, v.28, n.1, p.263-275, 1996.
- BENDITT, D. G.; VAN DIJK, J. G.; SUTTON, R.; WIELING, W.; LIN, J. C.; SAKAGUCHI, S.; LU, F. Syncope. **Current Problems in Cardiology**, v.29, p.152-229, 2004.
- BETTONI, M.; ZIMMERMANN, M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. **Circulation**, v.105, p.2753-2759, 2002.
- BRIGNOLE, M.; ALBONI, P.; BENDITT, D. G.; BERGFELDT, L.; BLANC, J.-J.; THOMSEN, P. E. B.; VAN DIJK, J. G.; FITZPATRICK, A.; HOHNLOSER, S.; JANOUSEK, J.; KAPOOR, W.; KENNY, R. A.; KULAKOWSKI, P.; MASOTTI, G.; MOYA, A.; RAVIELE, A.; SUTTON, R.; THEODORAKIS, G.; UNGAR, A.; WIELING, W. The Task Force on Syncope: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. **Eur Heart J**, v.22, n.15, p.1256-1306, 2004.
- BRIGNOLE, M.; GIANFRANCHI, L.; MENOZZI, C.; RAVIELE, A.; ODDONE, D.; LOLLI, G.; BOTTONI, N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v.22, n.4, p.1123-1129, 1993.
- BRIGNOLE, M.; MENOZZI, C.; DEL ROSSO, A. L.; COSTA, S.; GAGGIOLI, G.; BOTTONI, N.; BARTOLI, P.; SUTTON, R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the Vasis classification. **Europace**, v.2, p.66-76, 2000.
- CASTRO, R. R. T.; MESQUITA, E. V.; NOBREGA, A. C. L. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. **Europace**, v.8, p.349-351, 2006.
- COUMEL, P. Fibrillation auriculaire paroxystique; le rôle du système nerveux autonome. **Arch Mal Coeur**, v.87, n.3, p.55-62, 1994.
- COUMEL, P.; LECLERCQ, J. F. Cardiac arrhythmias and the autonomous nervous system. In:_____. **Cardiac Arrhythmias from Diagnosis to Therapy**. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co., 1984. p.37.

CRIJNS, H. J.; TJEERDSMA, G.; DE KAM, P. J. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. **Eur Heart J**, v.21, p.1238-1245, 2000.

DEL ROSSO, A.; BARTOLETTI, A.; BARTOLI, P.; UNGAR, A.; BONECHI, F.; MAIOLI, M.; IERI, A. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. **Am J Cardiol**, v.85, p.1007-1011, 2000.

DEL ROSSO, A.; BARTOLI, P.; BARTOLETTI, A.; BRANDINELLI-GERI, A.; BONECHI, F.; MAIOLI, M.; MAZZA, F.; MICHELUCCI, A.; RUSSO, L.; SALVETTI, E.; SANSONI, M.; ZIPOLI, A.; FIERRO, A.; IERI, A. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. **Am Heart Journal**, v.135, p.564-570, 1998.

DELÉPINE, S.; PRUNIER, F.; LEFTHÉRIOTIS, G.; DUPUIS, J.-M.; VIELLE, B.; GESLIN, P.; VICTOR, J. Comparison between isoproterenol and nitroglycerin sensitized head-upright tilt in patients with unexplained syncope and negative or positive passive head-up tilt response. **Am J Cardiol**, v.90, p.488-491, 2002.

FARQUHAR, W. B.; TAYLOR, J. A.; DARLING, S. E.; CHASE, K. P.; FREEMAN, R. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. **Circulation**, v.102, p.3086-3091, 2000.

FOGLIA-MANZILLO, G.; GIADA, F.; BERETTA, S.; CORRADO, G.; SANTARONE, M.; RAVIELE, A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. **Am J Cardiol**, v.84, p.284-288, 1999.

FUSTER, V.; RYDÉN, L. E.; CANNOM, D. S.; CRIJNS, H. J.; CURTIS, A. B.; ELLENBOGEN, K. A.; HALPERIN, J. L.; LE HEUZEY, J.-Y.; KAY, G. N.; LOWE, J. E.; OLSSON, S. B.; PRYTOWSKY, E. N.; TAMARGO, J. L.; WANN, S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. **Circulation**, v.114, p.700-752, 2006.

GERSH, B. J.; SOLOMON, A. Lone atrial fibrillation: epidemiology and natural history. **Am Heart J**, v.137, n.4, p.592-595, 1999.

GRAHAM, L. A.; GRAY, J. C.; KENNY, R. A. Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope. **Eur Heart J**, v.22, p.497-503, 2001.

GRUBB, B.P.; KARAS, B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. **PACE**, v.22, n.5, p.798-810, 1999.

GRUBB, B. P.; KANJWAL, M. Y.; KOSINSKI, D. J. Review: the postural orthostatic tachycardia syndrome: current concepts in pathophysiology, diagnosis and management. **J Intervent Cardiac Electrophysiol**, v.5, p.9-16, 2001.

KENNY, R. A.; INGRAM, A.; BAYLISS, J.; SUTTON, R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. **Lancet**, v.2, p.1352-1355, 1986.

LÉVY, S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. **PACE**, v.20, p.2670-2674, 1997.

LIU, L.; NATTEL, S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. **Am J Physiol**, H805-H816, 1997.

LOK, N. S.; LAU, C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. **PACE**, v.21, n.2, p.386-395, 1998.

LOMBARDI, F.; TARRICONE, D.; TUNDO, F.; COLOMBO, F.; BELLETTI, S.; FIORENTINI, C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. **Eur Heart J**, n.25, p.1242-1248, 2004.

NATALE, A.; SRA, J.; AKHTAR, M.; KUSMIREK, L.; TOMASSONI, G.; LEONELLI, F.; NEWBY, K.; BEHEIRY, S.; PACIFICO, A. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients >60 years of age. **Am J Cardiol**, v.82, p.1210-1213, 1998.

ORAIL, S.; MALEKI, M.; MINOOIL, M.; KAFAIL, P. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusions. **Heart**, v.81, p.267-272, 1995.

PAPPONE, C.; SANTINELLI, V.; MANGUSO, F.; VICEDOMINI, G., GUGLIOTTA, F.; AUGELLO, G.; MAZZONE, P.; TORTORIELLO, V.; LANDONI, G., ZANGRILLO, A.; LANG, C.; TOMITA, T.; MESAS, C.; MASTELLA, E.; ALFIERI, O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. **Circulation**, v.109, p.327-334, 2004.

RAVIELE, A.; MENOZZI, C.; BRIGNOLE, M.; GASPARINI, G.; ALBONI, P.; MUSSO, G.; LOLLI, G.; ODDONE, D.; DINELLI, M.; MUREDDU, R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. **Am J Cardiol**, v.76, p.267-272, 1995.

RAVIELE, S.A. et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for diagnosis of vasovagal syncope. **Am Heart J**, v.127, p.103-111, 1994.

SCANAVACCA, M.; PISANI, C.F.; HACHUL, D.; LARA, S.; HARDY, C.; DARRIEUX, F.; TROMBETTA, I.; NEGRÃO, C.E.; SOSA, E. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. **Circulation**, v.114, n.9, p.876-885, 2006.

SCHONDORF, R.; LOW, P. A. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of pandysautonomia? **Neurology**, v.43, p.132-137, 1993.

SHIRAYAMA, T.; INOUE, K.; SAKAMOTO, T.; YAMAMURA, M.; MANI, H.; YOSHIDA, A.; IMAI, H.; MATOBA, Y.; NAKAGAWA, M. Neurally mediated syncope manifesting during atrial fibrillation – a case report. **Circulation**, v.66, p.866-868, 2002.

SMEETS, J. L. R. M.; ALLESSIE, M. A.; LAMMERS, W. J. E. P.; BONKE, F. I. M.; HOLLEN, J. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. **Circ Res**, v.58, n.1, p.96-108, 1986.

STEWART, J. M. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. **Pediatr Res**, v.48, n.2, p.218-226, 2000.

STREETEN, D. H. P. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. **J Clin Invest**, v.86, p.1582-1588, 1990.

SUTTON, R.; PETTERSEN, M.; BRIGNOLE, M.; RAVIELE, A.; MENOZZI, C.; GIANI, P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. **Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol**, v.3, p.180-183, 1992.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO, DE ACORDO

COM OS RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO

| PACIENTE | SEXO | IDADE | RESULTADO FASE BASAL | RESULTADO APÓS NITROGLICERINA | TEMPO PARA POSITIVAÇÃO (min) |
|----------|------|-------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| DC | F | 60 | Vasovagal mista | | 26' |
| MDK | M | 43 | Vasovagal mista | | 26' |
| PFN | M | 62 | Vasovagal mista | | 37' |
| AAB | M | 64 | Vasovagal mista | | 8' |
| JS | M | 59 | Vasovagal mista | | 28' |
| AL | M | 61 | Vasovagal VD | | 16' |
| LS | F | 70 | Vasovagal mista | | 44' |
| AJCK | M | 46 | Vasovagal mista | | 45' |
| HAL | M | 50 | Vasovagal mista | | 35' |
| ZCC | F | 67 | Disautonomia | | 18' |
| AGPR | F | 52 | Disautonomia | | 30' |
| WGS | M | 67 | HP Progressiva | Vasovagal mista | 51' |
| AWS | F | 70 | HP Progressiva | Vasovagal mista | 51' |
| AMK | F | 69 | HP Progressiva | Vasovagal mista | 55' |
| JD | F | 74 | HP Progressiva | Vasovagal VD | 51' |
| MP | F | 59 | HP Progressiva | Vasovagal mista | 53' |
| RCS | F | 66 | Negativo | Vasovagal VD | 57' |
| AB | M | 41 | Negativo | Vasovagal VD | 60' |
| GSB | M | 39 | Negativo | Vasovagal mista | 53' |
| LKS | F | 68 | Negativo | Vasovagal mista | 59' |
| OF | M | 55 | Negativo | Vasovagal CI | 51' |
| YM | M | 72 | Negativo | Vasovagal VD | 54' |
| JAMF | M | 59 | Negativo | Vasovagal mista | 53' |
| SMP | F | 52 | Negativo | Vasovagal VD | 49' |

APÊNDICE 2

DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO CONTROLE DE ACORDO

COM OS RESULTADOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO

| PACIENTE | SEXO | IDADE | RESULTADO FASE BASAL | RESULTADO APÓS NITROGLICERINA | TEMPO PARA POSITIVAÇÃO (min) |
|----------|------|-------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| VPA | F | 47 | Negativo | Negativo | |
| MJS | F | 57 | Negativo | Negativo | |
| LJPAC | M | 53 | Negativo | Negativo | |
| WJPAC | M | 47 | Negativo | Negativo | |
| LAS | F | 50 | Negativo | Negativo | |
| AER | F | 61 | Negativo | Negativo | |
| AR | M | 64 | Negativo | Negativo | |
| MLG | F | 61 | Negativo | Negativo | |
| MOR | F | 65 | Negativo | Negativo | |
| ASS | F | 68 | Negativo | Negativo | |
| DAB | M | 57 | Negativo | Negativo | |
| ACSM | M | 71 | Negativo | Negativo | |
| JBL | M | 55 | Vasovagal VD | | 25' |
| DJS | F | 48 | Vasovagal VD | | 31' |
| JLP | F | 76 | Disautonomia | | 31' |
| FBS | M | 43 | Negativo | Vasovagal mista | 49' |
| AAC | M | 38 | Negativo | Vasovagal mista | 51' |
| SCM | M | 47 | Negativo | Vasovagal VD | 49' |
| CBLM | F | 81 | Negativo | Vasovagal VD | 49' |
| RRW | M | 60 | Negativo | Vasovagal mista | 53' |

ANEXOS

ANEXO 1**TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Curitiba, 03 de outubro de 2005.

Ilmo (a) Sr. (a)
Débora Lee Smith
Nesta

Prezado Pesquisador:

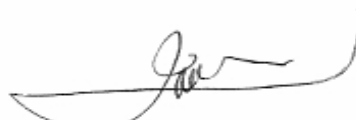
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PAROXÍSTICA”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 27 de setembro de 2005. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

Protocolo CEP: 1114.153/2005-09

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 27 de abril de 2005.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR